

УДК 616.12-073.97

**ПРИМЕНЕНИЕ ГРАНДАКСИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ**

Гудков Георгий Владимирович  
к.мед.н.  
*Краснодарский медицинский институт,  
Краснодар, Россия*

У больных предменструальным синдромом исследована концепция церебральной регуляции колебательных составляющих ритма сердца, разработаны критерии оценки характера и уровня нарушения вегетативной регуляции и их динамики в процессе лечения грандаксином и симпатомиметиками.

Ключевые слова: ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ, ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ, ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

UDC 616.12-073.97

**APPLICATION OF GRANDAKSIN FOR CORRECTION OF VEGETATIVE INFRINGEMENTS OF PATIENTS WITH PREMENSTRUAL SYNDROME**

Gudkov Georgy Vladimirovich  
Cand. Med. Sci  
*Krasnodar Medical Institute, Krasnodar, Russia*

The patients with the premenstrual syndrome were investigated for the concept of cerebral regulation of oscillatory components of a heart rhythm, criteria of an estimation of character and level of infringement of vegetative regulation and their dynamics in the course of grandaksin and sympathomimetics treatment are developed

Keywords: PREMENSTRUAL SYNDROME, VEGETATIVE REGULATION, CEREBRAL REGULATION

### **Введение**

Предменструальный синдром (ПМС) – сложный патологический симптомокомплекс, возникающий в предменструальные дни и проявляющийся нейропсихическими, вегетативно-сосудистыми и обменноэндокринными нарушениями [6, 10]. Частота ПМС колеблется в широких пределах в различные возрастные периоды и в возрасте после 30 лет встречается почти у каждой второй гинекологической больной [6].

Патогенез ПМС сложен и недостаточно изучен, о чем свидетельствует существование множества теорий, объясняющих его. Наибольшее число сторонников имеет теория психосоматических и вегетативных нарушений, приводящих к развитию ПМС [6, 7, 10]. Интенсивные нейроэндокринные сдвиги в репродуктивной системе в фолликулярной и лютеиновой фазах менструального цикла сопровождаются закономерными изменениями функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС). Нарушение баланса вегетативных влияний на протяжении менструального цик-

ла во многом определяют характер и степень выраженности клинических проявлений ПМС [4, 5, 6, 7, 12].

В лечении больных ПМС наряду с психотропными препаратами широко используются вегетотропные средства, поскольку клинические проявления заболевания реализуются через вегетативные сегментарные аппараты. В литературе имеются данные о перспективности использования грандаксина, одним из ярких особенностей которого является выраженная вегетотропная активность [5, 8, 11, 15]. В связи с этим, для оптимизации лечебных мероприятий и оценки их эффективности требуется разработка простых и информативных методов исследования вегетативных нарушений.

Помимо традиционных методов исследования ВНС в последнее время во многих областях медицины широко применяется спектральный анализ variability сердечного ритма (ВСР), позволяющий объективно исследовать механизмы управления сердечной деятельностью [2, 3, 4, 9, 14, 16, 17]. Несмотря на противоречивые данные в трактовке спектральных составляющих ВСР в настоящее время считается, что мощность HF-компоненты отражает парасимпатическую активность, связанную с дыхательной аритмией, а мощность LF-компоненты - преимущественно симпатическую, барорефлекторную активность сегментарных механизмов регуляции ритма сердца. Представленность и взаимоотношение HF и LF характеризуют сегментарный уровень регуляции вегетативного тонуса в сердечно-сосудистой системе (коэффициент LH) [14, 16, 17, 18]. Физиологическая природа VLF-компоненты наименее изучена. По данным Н. Б. Хаспековой [13] эта часть спектра ВСР позволяет оценить степень активности надсегментарных церебральных эрготропных систем вегетативной регуляции.

Для оценки вегетативного обеспечения деятельности и резервных возможностей симпато-адреналовой системы широко используется тради-

ционная клино-ортостатическая проба (КОП) [4, 12]. В сочетании с применением спектрального анализа она позволяет повысить информативность оценки состояния ВНС, а выделение вариантов изменений спектра повысить их диагностическую значимость.

Целью настоящей работы было комплексное исследование вегетативных нарушений у больных предменструальным синдромом и оценка терапевтической эффективности грандаксина для их коррекции.

### **Материалы и методы исследования**

Было обследовано 110 женщин с предменструальным синдромом (основная группа) в возрасте от 20 до 42 лет. Контрольную группу составили 50 здоровых женщин, у которых были исключены вегетативные и психоэмоциональные нарушения, а также соматическая патология.

Определение степени тяжести и стадии ПМС производилось согласно классификации М.Н. Кузнецовой (1970), которая выделяет компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную стадии ПМС. Компенсированная стадия ПМС (1-я подгруппа) была выявлена у 35 (31,8 %) женщин, субкомпенсированная (2-я подгруппа) - у 40 (36,4 %) и декомпенсированная (3-я подгруппа) - 35 (31,8 %). По числу выделяемых симптомов у женщин с компенсированной и субкомпенсированной стадиями ПМС заболевание протекало в легкой степени тяжести, а у женщин в декомпенсированной стадии - в тяжелой степени.

У 27 (24,5 %) женщин ПМС развился с момента становления менструальной функции, а в большинстве остальных случаях в зрелом репродуктивном периоде после беременностей, родов, абортов. Средняя длительность заболевания в 1-й подгруппе составила  $2,58 \pm 1,37$  лет, во 2-й подгруппе -  $4,21 \pm 2,56$  лет и в 3-й подгруппе -  $5,83 \pm 3,22$  лет.

Среди обследованных женщин с ПМС у 94 (85,4 %) преобладали нервно-психические и вегетативные расстройства (головная боль, раздражительность, депрессия, слабость, плаксивость, агрессивность, повышение

чувствительности к звукам и запахам, головокружение, колебания артериального давления, нарушение сна), а у 16 (14,5 %) - они сочетались с проявлениями отечной формы ПМС (резко выраженное нагрубание и болезненность молочных желез, боли в суставах).

У 58 (52,7 %) женщин вегетативные и эмоциональные расстройства, появлялись за 3-7 дней до менструации, у 37 (36,6 %) они возникали в межменструальном периоде и усиливались перед менструацией и во время ее, у 15 (13,6 %) наблюдались в течение всего менструального цикла без тенденции к усилению перед менструацией. Часть симптомов носила пароксизмальный характер (приступообразная головная боль, чаще по типу мигрени, боли в области сердца, обморочные состояния, повышение артериального давления, головокружение, приливы «жара», онемение рук и ног) другие были перманентными (слабость, лабильность артериального давления и пульса, повышение потливости, похолодание рук и ног, мотивационные расстройства: анорексия, булимия, повышение или понижение либидо).

Большинство пациентов - 78 (70,9 %), предъявляли разнообразные жалобы соматического характера, которые распределились следующим образом: у 37 (33,6 %) отмечались нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (кардиалгии, аритмии, вегето-сосудистая дистония, гипотония, гипертоническая болезнь), у 34 (30,9 %) - желудочно-кишечные расстройства, у 17 (15,45 %) - заболевания органов дыхания и у 9 (8,18 %) - заболевания мочевыделительной системы.

В структуре перенесенных гинекологических заболеваний у женщин основной группы наиболее часто встречались воспалительные процессы половых органов - 42 (38,2 %), гиперплазии эндометрия - 16 (14,5 %), псевдоэрозия шейки матки - 14 (12,7 %), малые формы наружного генитального эндометриоза - 12 (10,9 %), мастопатия - 10 (9,1 %), кисты яични-

ков - 9 (8,18 %), миома матки небольших размеров - 8 (7,27 %), апоплексия яичника - 3 (2,73 %).

При оценки репродуктивной функции у 66 (60,0 %) женщин имелась одна или более беременностей (всего 108), из которых у 39 (36,1 %) они заканчивались своевремененно, у 25 (23,1 %) - преждевременными родами, у 44 (40,7 %) - самопроизвольными и искусственными абортами, у 10 (10,0 %) женщин имелись случаи перинатальной смерти, у 16 (14,5 %) было выявлено вторичное бесплодие.

Клинико-неврологическая оценка состояния ВНС проводилась с помощью комплексной шкалы оценки вегетативных нарушений [4]. Экспериментально-психологическое исследование, включало тестирование степени выраженности депрессивных (тест Бэка) и тревожных (тест Спилбергера) проявлений.

Для выявления динамики ВСР на протяжении менструального цикла исследования проводились в первую (5-7 день) и вторую (за 3-5 дней до ожидаемой менструации) фазы цикла. Регистрация сердечного ритма проводилась в положении лежа в течение 5 минут после 10 минутного периода адаптации. Для фиксации ритма дыхания женщина спокойно дышала в такт метронома (выведен на экран дисплея компьютера) с частотой 15 раз в минуту. Регистрация сердечного ритма производилась методом фоточастотометрии. При выполнении КОП запись сердечного ритма проводилась 5 минут в положении лежа и столько же времени в положении стоя. Полученные массивы динамических рядов кардиоинтервалов подвергались обработке при помощи стандартных программ фирмы "Mathsoft" "Staistica-5" и "Mathcad-7".

Определение состояния вегетативного тонуса производилось на основе данных спектрального анализа ВСР. Для вычисления функции спектральной плотности ВСР первоначально определялась нормированная автокорреляционная функция, которая подвергалась быстрому преобразова-

нию Фурье. Анализировалась суммарная мощность спектральной плотности в очень низкочастотном (Very Low Frequency - VLF) - от 0,003 до 0,05 Гц (до 3-х колебаний в минуту), низкочастотном (Low Frequency - LF) - от 0,05 до 0,15 Гц (от 3 до 9 колебаний в минуту) и высокочастотном диапазонах (High Frequency - HF) - 0,15-0,4 Гц (от 9 до 24 колебаний в минуту) [4, 14, 16, 17, 18].

Измерение VLF-, LF- и HF-компонентов проводилось в относительных (нормированных) единицах, которые представляют процентный вклад каждой колебательной составляющей в общую мощность спектра ВСР [4, 16, 17]. Характер симпатико-парасимпатического взаимодействия оценивали по соотношению процентных вкладов LF и HF, так называемый коэффициент  $LH = \frac{LF, \%}{HF, \%}$ .

Симпато-парасимпатический баланс в кардио-васкулярной системе оценивался по значению коэффициента LH. В зависимости от значений коэффициента LH при исследовании вегетативного тонуса у женщин основной и контрольной групп были определены следующие его состояния: выраженная парасимпатикотония (ВП) - LH менее 0,3; умеренная парасимпатикотония (УП) - LH от 0,4 до 0,7; нормотония (НТ) - LH от 0,8 до 1,5; умеренная симпатикотония (УС) - LH от 1,6 до 2,5; выраженная симпатикотония (ВС) - LH более 2,5. Выбранные диапазоны индекса LH, соответствующие различным состояниям вегетативного тонуса были определены согласно данным литературы [2, 4, 12, 14, 16, 17, 18] и собственных наблюдений.

### **Результаты исследования**

Средние значения нормированных показателей спектрального анализа ВСР по обследованным подгруппам больных представлены в таб.1. У здоровых женщин контрольной группы было выявлено характерное динами-

ческое равновесие и реципрокность амплитуд LF- и HF-компонент, то есть автономность этих условно сегментарных, или периферических механизмов саморегуляции от функционального состояния мозга, что подтверждалось наличием между ними выраженной обратной корреляционной связи ( $r = -0,82$ ). Соотношение их амплитуд (коэффициент LH) во все фазы цикла преимущественно соответствовало нормотонии за исключением 16 (32,0 %) случаев с УП в 1-й фазе цикла и 11 (22,0 %) случаев с УС во 2-й фазе цикла.

Таблица 1 - Средние значения показателей спектрального анализа ВРС в обследованных подгруппах больных (n = 110).

Показатели	Фаза цикла	Контроль ная группа n = 50	Основная группа, n = 110				Среднее по группе	Достоверность, <i>t</i>
			1-я подгруппа n = 35	2-я подгруппа n = 40	3-я подгруппа n = 35			
			1	2	3	4		
					5			
VLF, %	1-я	11,2 ±2,10	27,2 ±4,13	28,6 ±3,61	25,4 ±3,53	27,1 ±3,55	<i>t</i> -2= 3,5 <i>t</i> -4= 3,5 <i>t</i> -4= 0,3 <i>t</i> -5= 3,9 <i>t</i> -3= 4,2 <i>t</i> -3= 0,3 <i>t</i> -4= 0,6	
	2-я	13,9 ±3,44	31,3 ±4,22	33,8 ±4,31	32,7 ±4,58	32,7 ±5,13	<i>t</i> -2= 3,2 <i>t</i> -4= 3,3 <i>t</i> -4= 0,2 <i>t</i> -5= 3,0 <i>t</i> -3= 3,6 <i>t</i> -3= 0,4 <i>t</i> -4= 0,2	
	<i>t</i>	<b>0,67</b>	<b>0,69</b>	<b>0,92</b>	<b>1,26</b>	<b>0,88</b>		
LF, %	1-я	16,2 ±2,13	7,2 ±1,33	13,6 ±2,11	19,4 ±2,13	13,4 ±3,55	<i>t</i> -2= 3,6 <i>t</i> -4= 1,1 <i>t</i> -4= 4,9 <i>t</i> -5= 0,7 <i>t</i> -3= 0,9 <i>t</i> -3= 2,6 <i>t</i> -4= 1,9	
	2-я	18,7 ±2,13	7,4 ±2,24	14,2 ±3,42	22,7 ±3,58	14,7 ±5,13	<i>t</i> -2= 3,7 <i>t</i> -4= 1,0 <i>t</i> -4= 3,6 <i>t</i> -5= 0,7 <i>t</i> -3= 1,1 <i>t</i> -3= 1,7 <i>t</i> -4= 1,7	
	<i>t</i>	<b>0,83</b>	<b>0,08</b>	<b>0,15</b>	<b>0,79</b>	<b>0,21</b>		
HF, %	1-я	37,4 ±6,18	61,4 ±6,18	40,5 ±5,32	29,2 ±3,52	43,6 ±3,55	<i>t</i> -2= 2,7 <i>t</i> -4= 1,2 <i>t</i> -4= 4,5 <i>t</i> -5= 0,9 <i>t</i> -3= 0,4 <i>t</i> -3= 2,6 <i>t</i> -4= 1,8	
	2-я	34,2 ±5,73	55,1 ±5,39	38,8 ±5,25	25,8 ±3,52	39,9 ±5,13	<i>t</i> -2= 2,7 <i>t</i> -4= 1,2 <i>t</i> -4= 4,6 <i>t</i> -5= 0,7 <i>t</i> -3= 0,6 <i>t</i> -3= 2,2 <i>t</i> -4= 2,1	
	<i>t</i>	<b>0,38</b>	<b>0,77</b>	<b>0,23</b>	<b>0,68</b>	<b>0,59</b>		
Индекс LH	1-я	0,43 ±0,05	0,12 ±0,05	0,34 ±0,09	0,66 ±0,11	0,4 ±0,12	<i>t</i> -2= 4,5 <i>t</i> -4= 1,9 <i>t</i> -4= 4,5 <i>t</i> -5= 0,5 <i>t</i> -3= 0,9 <i>t</i> -3= 2,1 <i>t</i> -4= 2,3	
	2-я	0,55 ±0,05	0,13 ±0,05	0,37 ±0,09	0,88 ±0,11	0,5 ±0,13	<i>t</i> -2= 5,8 <i>t</i> -4= 2,8 <i>t</i> -4= 6,2 <i>t</i> -5= 0,7 <i>t</i> -3= 1,8 <i>t</i> -3= 2,3 <i>t</i> -4= 3,6	
	<i>t</i>	<b>1,61</b>	<b>0,24</b>	<b>0,24</b>	<b>1,39</b>	<b>0,48</b>		

Мощность VLF-компоненты в контрольной группе была минимальна (11,2±2,10 % и 13,9±3,44 % в 1-ю и 2-ю фазы цикла соответственно) и значительно в меньшей степени коррелировала с показателями общей ВРС, которая определялась главным образом амплитудами HF и LF: между VLF и LF отмечалась положительная корреляционная связь средней силы ( $r =$

0,42), а связь с HF носила отрицательный характер и была менее выраженной ( $r = - 0,34$ ).

У всех женщин контрольной группы на протяжении менструального цикла был выявлен нормальный биоритм вегетативного тонуса, который характеризовался либо двухфазной динамикой с преобладанием умеренного симпатического тонуса во 2-ю фазу цикла при исходной УП или НТ - 21 (42,0 %) случай, либо нормальной монофазной динамикой, проявляющейся незначительным колебанием вегетативного тонуса в пределах нормотонии на протяжении всего менструального цикла - 29 (58,0 %) случаев (рис. 1).

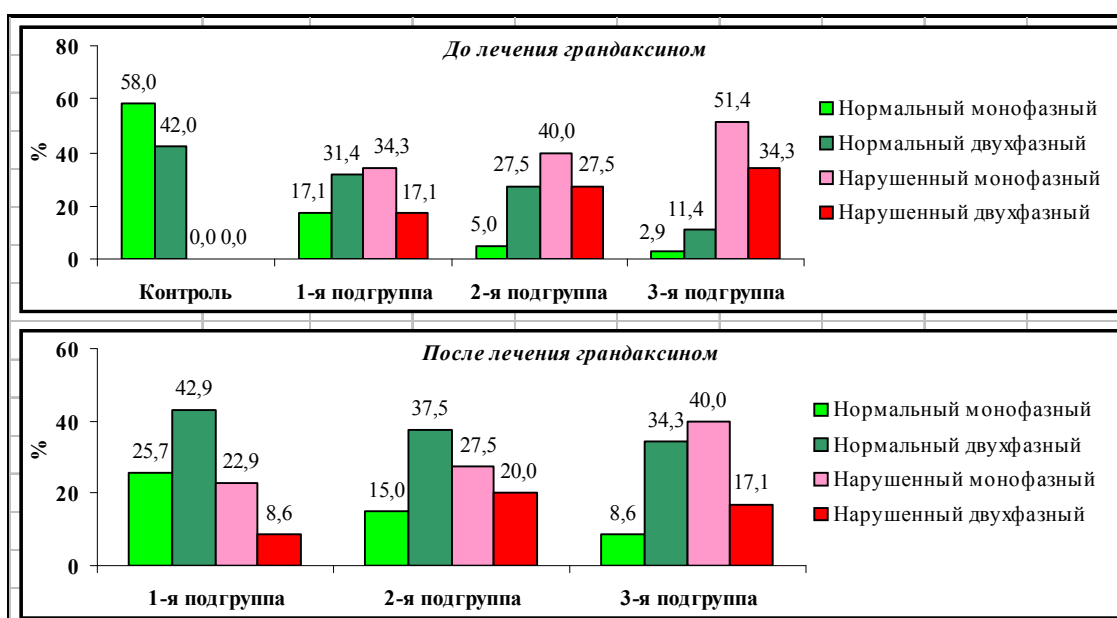


Рис. 1. Количество женщин с различными вариантами биоритма вегетативного тонуса по клиническим подгруппам до и после лечения грандаксином

При выполнении ортостатической пробы у здоровых женщин отмечалась адекватная реакция сегментарных структур симпатико-адреналовой системы на ортостатическую нагрузку - увеличение диастолического АД на  $12,3 \pm 1,57$  мм.рт.ст. и ЧСС - на  $16,8 \pm 1,34$  уд/мин. В спектра ВСП это находило отражение в виде увеличения спектральной мощности низкочастотных волн (LF) - в среднем на  $26,7 \pm 5,62$  % и снижения спектральная мощность высокочастотных волн (HF) - на  $48,9 \pm 6,83$  %, что отражалось в



увеличении коэффициента LF/HF на  $52,8 \pm 7,59$  %. Отчетливое снижение мощности VLF (на  $18,9 \pm 4,37$  %) при выполнении пробы свидетельствовало об отсутствии напряжения на уровне церебральных надсегментарных систем вегетативной регуляции (рис. 2).

Все больные ПМС имели более высокий чем здоровые женщины балл по анкете вегетативных нарушений -  $38,6 \pm 4,68$  баллов против  $21,7 \pm 3,46$  баллов у здоровых, повышенный уровень реактивной ( $48,7 \pm 6,62$  баллов против  $27,6 \pm 3,59$  баллов) и личностной ( $51,8 \pm 7,24$  баллов против  $31,2 \pm 4,28$  баллов, тест Спилберга) тревожности, наличие депрессивных расстройств ( $17,5 \pm 2,34$  баллов против  $8,93 \pm 2,61$  баллов, тест Бека), что свидетельствовало о церебральной дисфункции.

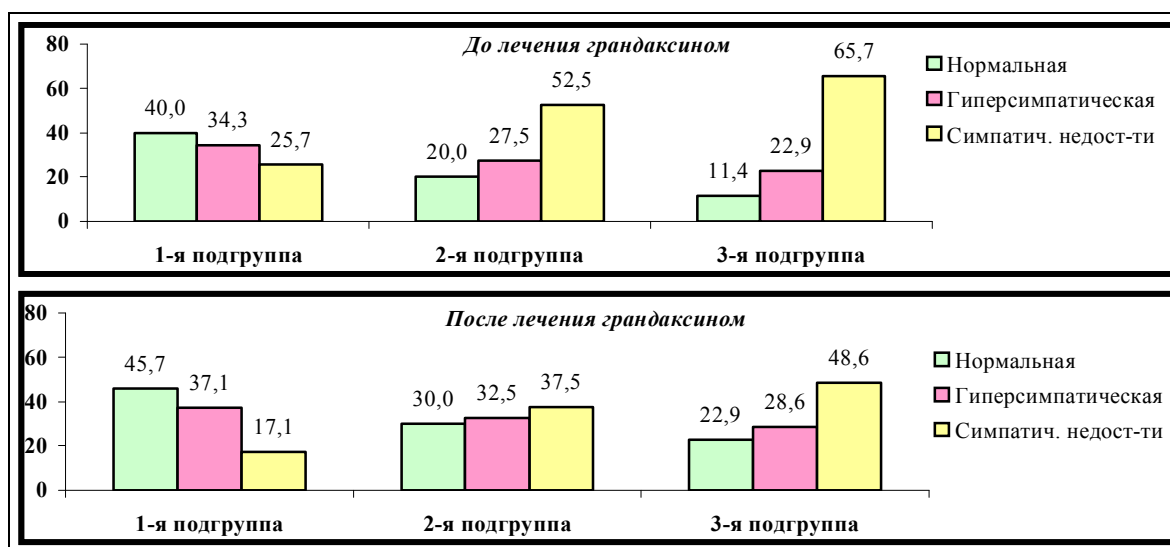


Рис. 2. Количество женщин с различными вариантами ортостатической реакции в подгруппах до и после лечения грандаксином

В спектре ВСР у больных с активным предъявлением жалоб (2-3-й подгруппы) психовегетативные нарушения проявлялись повышением его общей мощности по сравнению со здоровыми испытуемыми, главным образом за счет длинноволновых составляющих спектра. У этих женщин зарегистрировано повышение амплитуды VLF (церебральная эрготропная

активация), по сравнению со здоровыми, относительный вклад которой доминировал в спектре ВСР. Мощность VLF нарастала в подгруппах, достоверно превышая контрольные значения в среднем на  $58,7 \pm 6,89$  % в 1-ю фазу менструального цикла и на  $57,5 \pm 7,32$  % - во 2-ю фазу цикла. В подгруппах динамика VLF по фазам менструального цикла имела недостоверную тенденцию к росту, что указывало на некоторую активацию эрготропных систем во 2-ю фазу цикла особенно у женщин 3-й подгруппы. Между мощностью VLF и представленностью тревожно-депрессивных расстройств, оцениваемых по тестам Спилберга и Бека имелась высокая прямая корреляционная связь ( $r = 0,82$ ).

Исследование вегетативных влияний на ритм сердца у больных ПМС выявило их значительный полиморфизм (рис.3): в 1-ю фазу цикла у 29 (26,4 %) больных отмечалась симпатикотония, у 24 (21,8 %) - нормотония и у 57 (51,8 %) - парасимпатикотония, причем среди последних у 23 (20,9 %) она носила выраженный характер.

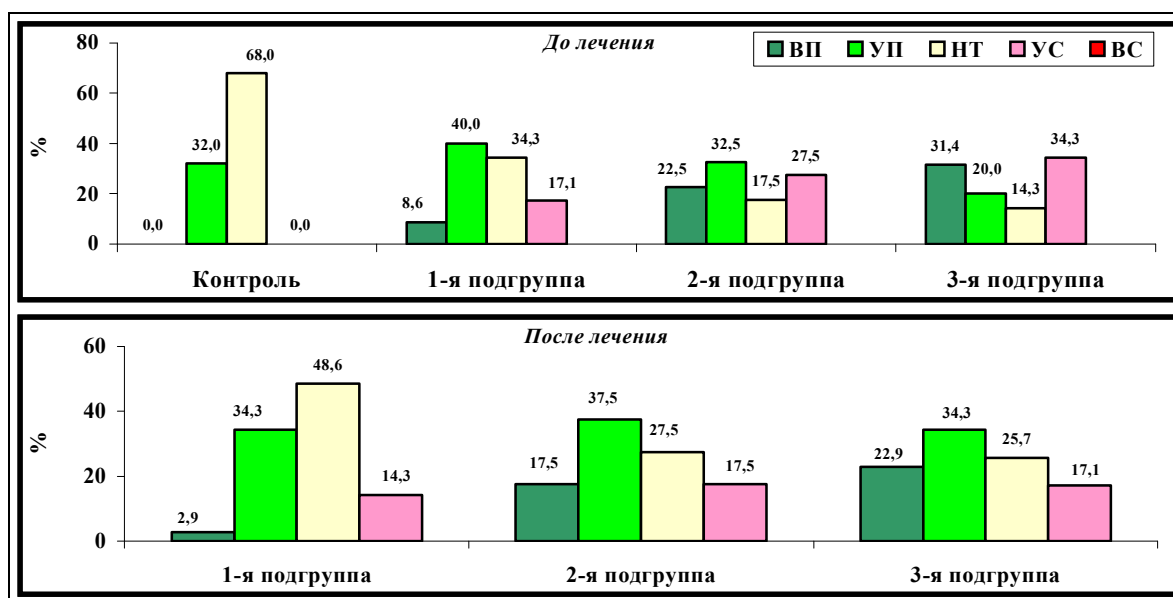


Рис. 3. Количество женщин с различными состояниями вегетативного тонуса в различные фазы менструального цикла по клиническим подгруппам до и после лечения гранадаксином

Во 2-ю фазу цикла у больных ПМС состояние вегетативного баланса смещалось преимущественно в сторону симпатикотонии - 41 (37,3 %) случай, среди которых у 6 (5,5 %) женщин она была значительно выражена. Во все фазы цикла по мере нарастания тяжести ПМС отмечалось преобладание крайних вариантов вегетативного тонуса, таких как выраженная парасимпатикотония и симпатикотония. Симпатико-адреналовая активация сочеталась со снижением суммарной мощности и дефицитарностью амплитуд составляющих спектра, за исключением составляющих VLF и LF.

Анализ состояния вегетативного тонуса по фазам менструального цикла показал значительные нарушения его нормального месячного биоритма, которые проявлялись двухфазной динамикой тонуса в сторону симпатикотонии при исходной ВП или УС, "извращенной" динамикой, когда во 2-й фазе цикла преобладала парасимпатикотония, либо монофазной динамикой на фоне парасимпатического или симпатического вегетативного тонуса на протяжении всего менструального цикла. По мере нарастания тяжести ПМС число женщин с нарушениями биоритма вегетативного тонуса возрастало с 51,4 % в 1-й подгруппе до 85,7 % - в 3-й подгруппе, причем среди биоритмов преобладали монофазные варианты с парасимпатикотонией на протяжении всего цикла (рис.4).

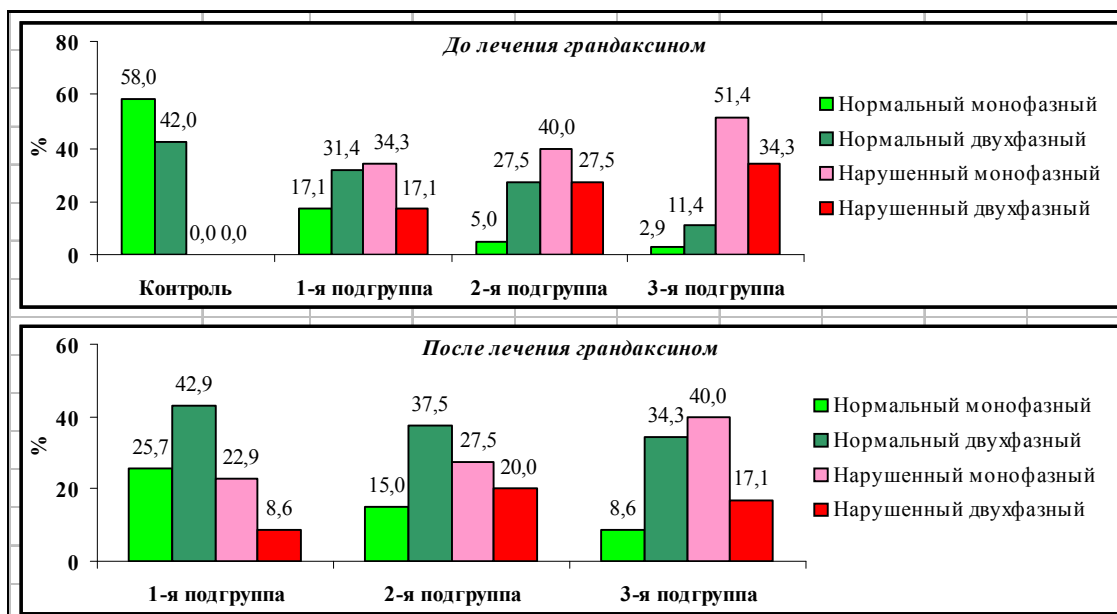


Рис. 4. Количество женщин с различными вариантами биоритма вегетативного тонуса по клиническим подгруппам до и после лечения грандаксином

У больных ПМС при выполнении КОП помимо нормальной симпатической реакции были выделены другие варианты ответа сердечно-сосудистой системы. Гиперсимпатический вариант реакции характеризовался увеличением пульса более чем на 25 уд/мин и диастолического артериального давления более чем на 15 мм.рт.ст., что проявлялось значительным увеличением спектральной мощности низкочастотных волн (LF) и снижением высокочастотной составляющей спектра (HF); в момент вставания отмечались ощущения прилива крови к голове, потемнение в глазах. Вариант симпатической недостаточности сопровождался преходящим падением диастолического давления более чем на 10 мм.рт.ст., жалобами на покачивание и ощущение слабости в момент вставания, что отражалось в спектре ВСП снижением спектральной мощности в низкочастотном диапазоне (LF) и увеличением или снижением ее в высокочастотном диапазоне (HF).

Если у здоровых и у части больных женщин без симптомов вегетососудистой дистонии и/или гипотонии при переходе в положение "стоя" ам-

плитуда максимума спектральной мощности LF возрастала (нормальная или гиперсимпатическая реакция), то у женщин с вегетососудистой дистонией и/или гипотонией она значительно снижалась при одновременном нарастании мощности высокочастотной составляющей спектра (HF).

Нарушение вегетативного обеспечения деятельности было выявлено у 84 (76,4 %) больных с ПМС, при этом недостаточное вегетативное обеспечение деятельности встречалось в 1,72 раза чаще. По мере нарастания тяжести ПМС количество больных с нормальной и гиперсимпатической реакцией на ортостатическую нагрузку снижалось, а доля женщин с симпатической недостаточностью возрастала (рис.5).

Анализ зависимости реакции системы кровообращения на ортостатическую нагрузку при различных состояниях исходного вегетативного тонуса показал, что при ВП преобладала реакция симпатической недостаточности и только у  $\frac{1}{3}$  больных была выявлена гиперсимпатическая реакция (рис.5).

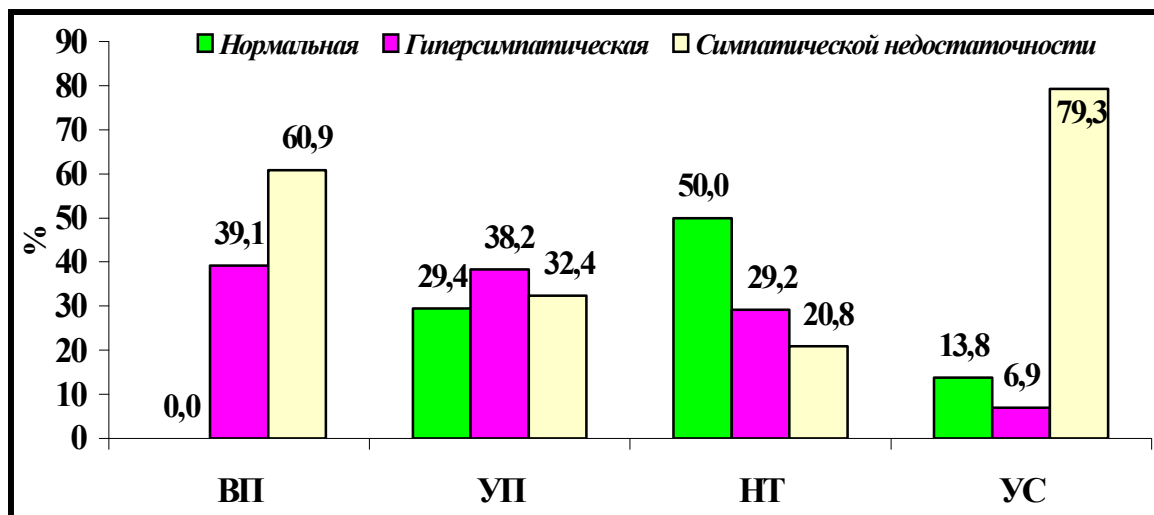


Рис. 5. Количество женщин с различными вариантами ортостатической реакции в зависимости от исходного вегетативного тонуса

На фоне УП примерно одинаково часто встречались все виды реакций на ортостатическую нагрузку; при НТ половина женщин давала нормальную ортостатическую реакцию; у большинства больных с УС была выяв-

лена недостаточная симпатическая реакция на ортостатическую нагрузку - 23 (79,3 %) случая.

Несмотря на повышение тонуса кардиоваскулярной системы у подавляющего числа больных с УС вегетативное обеспечение деятельности было недостаточным, что, по-видимому, указывало на нарушение адаптивных механизмов деятельности ВНС.

У больных ПМС при различных типах реакции ВСР на ортостатическую пробу во всех случаях отмечался рост VLF ( $34,8 \pm 5,69$  % против  $17,8 \pm 4,57$  % у здоровых женщин,  $p > 0,05$ ), что свидетельствовало об активации церебральных симпатико-адреналовых систем обеспечивающих ортостаза. Особенно значительно относительная мощность VLF возрастала у тех больных, у которых не происходило существенного нарастания компонента LF в ортостазе, то есть при реакции симпатической недостаточности.

С целью выявления эффективности грандаксина для коррекции вегетативных нарушений всем больным ПМС препарат был назначен в виде монотерапии в течение 4-х недельного курса (по 50 мг 3 раза в день, последний прием не позднее 16 часов, в суточной дозе 150 мг).

К окончанию курса лечения у больных ПМС положительная динамика отмечалась практически по всем показателям психологического тестирования - снизилась степень депрессии по тесту Бэка (с  $17,5 \pm 3,34$  до  $10,9 \pm 2,86$  баллов), реактивная тревожность по тесту Спилбергера (с  $48,7 \pm 6,62$  до  $43,2 \pm 5,13$  баллов), балл по анкете вегетативных нарушений (с  $38,6 \pm 4,68$  до  $27,7 \pm 6,51$  баллов).

Результаты частотного анализа ВСР после лечения обнаруживали изменения на сегментарном уровне регуляции вегетативных функций. У больных с симпатикотонией появлялся сдвиг вегетативного баланса в сторону повышения парасимпатических влияний. Под влиянием грандаксина число больных с крайними состояниями вегетативного тонуса в 1-ю фазу

менструального цикла, такими как УС и ВП снизилось соответственно на 37,9 % и 30,4 % в пользу состояний с НТ (рост на 35,1 %) и УП (рост на 12,8 %).

Если максимум мощности спектра ВСР, отражающий состояние сегментарных регуляторных систем (LF и HF) под влиянием лечения смещался в зону высокочастотной составляющей (HF), что сопровождалось реципрокным достоверным снижением мощности в диапазоне LF, то снижение составляющей VLF по всей группе больных ПМС было недостоверным и мало коррелировало с изменениями в других частях спектра.

Характерный для больных с ПМС увеличенный вклад составляющей VLF после курса лечения грандаксином только в 1-й подгруппе снизился достоверно с  $32,6 \pm 4,38$  % до  $21,7 \pm 3,12$  % (на 33,4 %); в остальных подгруппах динамика данной составляющей спектра ВСР была менее выражена и соответственно ее вклад в общую ВСР снизился с  $38,7 \pm 5,22$  % до  $27,6 \pm 4,67$  % (на 28,7 %) во 2-й подгруппе и с  $45,3 \pm 6,51$  % до  $34,8 \pm 5,13$  % (на 23,2 %) в 3-й подгруппе.

Проведение ортостатической пробы после лечения грандаксином выявило позитивные изменения спектрального паттерна реагирования на ортостатическую нагрузку. Наблюдалась нормализация соотношения спектральных составляющих ритма сердца в диапазонах ВСР, отражающих состояние сегментарных центров регуляции, с "лидированием" вклада длинноволновой (LF) составляющей. Так, число больных с нормальной и гиперсимпатической реакцией на ортостатическую пробу после лечения грандаксином возросло на 27,7 % и 13,8 % соответственно, а количество случаев с симпатической недостаточностью снизилось на 28,3 % (рис.2).

В целом у больных ПМС после лечения грандаксином при выполнении ортостатической пробы степень активации регуляторных влияний со стороны надсегментарных эрготропных вегетативных центров имела не-

достоверную тенденцию к снижению ( $26,8 \pm 4,62$  % против  $34,8 \pm 5,69$  % до лечения,  $p > 0,05$ ).

Комплексная оценка эффективности лечения грандаксином, включающая подсчет числа баллов по анкете вегетативных нарушений, состояние исходного вегетативного тонуса, его месячного биоритма и вегетативное обеспечение деятельности показала, что наибольший эффект от терапии наблюдался у больных с нормотонией и умеренной симпатикотонией, причем у этих больных он мало зависел от типа реакции на КОП. При выраженной парасимпатикотонии, была отмечена четкая взаимосвязь эффективности терапии грандаксином от типа реакции на КОП. Наиболее неблагоприятные исходы лечения были у больных с выраженной парасимпатикотонией на фоне симпатической недостаточности в КОП.

С целью повышения эффективности лечения этим больных в течении 2-3 недель, до назначения повторного курса грандаксина проводили предварительную подготовку организма препаратами, стимулирующими симпатический отдел ВНС (экстракт элеутерококка, настойки заманихи, аралии, витамины группы В). После такой предварительной терапии симпатомиметиками повторный месячный курс лечения грандаксином имел определенную эффективность: из 14 больных с исходно выраженной парасимпатикотонией на фоне симпатической недостаточности в КОП после 1-го курса лечения грандаксином нормализация тонуса и его месячного биоритма была отмечена у 11 (55,0 %) женщин, адекватное вегетативное обеспечение деятельности - у 8 (40,0 %), средний бал по анкете вегетативных нарушений составил  $31,6 \pm 4,32$  баллов против  $42,5 \pm 5,64$  баллов до назначения симпатомиметиков и повторного курса терапии грандаксином

### **Обсуждение**

Анализ результатов исследования показал, что у больных ПМС по мере нарастания тяжести заболевания состояние исходного вегетативного



тонуса в 1-ю фазу менструального цикла в большинстве случаев было представлено крайними его вариантами - выраженной парасимпатикотонией и симпатикотонией, которые ответственны за многие клинические проявления данного заболевания.

У 9 (39,1 %) больных выраженная парасимпатикотония, вероятно, носила компенсаторный характер, поскольку вегетативное обеспечение деятельности при выполнении КОП характеризовалось гиперсимпатической реакцией. Данное предположение подтверждается работами Taylor, показавшего, что в ряде случаев повышенная вагусная активность может быть связана с компенсацией инициальной симпатикотонии.

Физиологические механизмы данного явления могут быть объяснены наблюдениями, описанными еще И.П. Павловым в 1911 году, который указывал на то, что при одновременной стимуляции симпатического и блуждающего нервов последний сводит на нет действие симпатического нерва. В последующих исследованиях также было установлено, что при одновременной стимуляции звездчатого симпатического ганглия и блуждающего нерва в деятельности сердца доминируют парасимпатические эффекты. Американский физиолог М. Леви даже предложил для обозначения этого явления термин «акцентированный антагонизм».

Таким образом, можно предположить, что у данной категории больных исходно высокая симпатическая активность не нашла свое отражение в спектре ВСП в силу выраженной компенсаторной активации парасимпатического отдела ВНС, эффекты которого доминировали в ритме сердца. В связи с этим, при одновременной активации обоих отделов ВНС паттерн сегментарных составляющих спектра ВСП отражает преимущественно парасимпатические влияния и только выполнение тестов на вегетативную реактивность и обеспечение деятельности позволяет выявить одновременно высокую активность симпатического отдела ВНС. В данных случаях, веро-

ятно, можно говорить о смешанном типе вегетативного тонуса с одновременной активацией обоих отделов ВНС.

Наличие антагонистических влияний между отделами ВНС легло в основу неправильного представления о ее функционировании по принципу весов (Erringer H., Hess L., 1910), в соответствии с которыми усиление активности симпатических аппаратов должно приводить к снижению функциональных возможностей парасимпатического отдела и наоборот. На самом деле, в нормальных физиологических условиях усиление функционирования одного отдела приводит к компенсаторному напряжению и в аппаратах другого отдела, возвращающих функциональную систему к гомеостатическим показателям [4].

Компенсаторная активация, филогенетически более молодого, парасимпатического отдела ВНС при инициальной симпатикотонии носит, вероятно, защитный характер, так как позволяет, какое-то время, нивелировать отрицательные последствия высокой симпато-адреналовой активации у больных ПМС. Несмотря на то, что при обследовании таких больных выявляется резкая парасимпатическая направленность вегетативного тонуса тактика лечения должна быть направлена не столько на подавление защитной, компенсаторной реакции со стороны парасимпатического отдела ВНС, сколько на снижение исходно высокого симпатического тонуса. Назначение грандаксина этой группе больных имело определенный смысл, так как после лечения происходило существенное снижение активности обоих отделов ВНС и ослабление клинической симптоматики ПМС.

У 14 (60,9 %) больных с выраженной парасимпатикотонией была выявлена симпатическая недостаточность при выполнении КОП, что позволяет говорить об односторонней активности парасимпатического отдела ВНС. При такой ваготонической направленности тонуса отмечались наименее благоприятные результаты лечения. Объяснение данному явлению можно дать с позиции функционального участия различных отделов ВНС в

процессе поддержания адаптационно-компенсаторной системы организма в состоянии устойчивого равновесия. Парасимпатический отдел ВНС отвечает за трофические, анаболические ("пластические") процессы в органах и тканях, в то время как процессы адаптации требуют активного регулирующего влияния со стороны симпатического отдела ВНС, которые в условиях преобладания только парасимпатического тонуса оказываются неадекватными действующим раздражителям. Этим больным до назначения грандаксина целесообразно проводить терапию симпатомиметиками с целью активации адаптационно-компенсаторных механизмов.

При исходной нормотонии, симпатикотонии или смешанном вегетативном тонусе лечение грандаксином было достаточно эффективно без предварительной подготовки симпатомиметиками. При симпатикотонии преобладают механизмы повышенной активности симпато-адреналовой системы и чувствительности адренорецепторов, поэтому при лечении грандаксином наблюдался наиболее хороший положительный клинический эффект. Таким образом, для оптимизации процесса лечения необходимо всесторонне учитывать функциональное состояние ВНС для индивидуального подбора сочетаний вегетокорректоров.

Анализ эффективности терапии грандаксином показал, что амплитуда и процентный вклад VLF избирательно уменьшались и коррелировали со снижением психо-эмоционального напряжения, что подтверждает церебральную природу VLF-колебаний в спектре ВСР у больных ПМС.

Если у здоровых испытуемых при выполнении КОП наблюдалось отчетливое снижение VLF, то у больных ПМС отмечался прирост этой составляющей, что свидетельствовало об активации церебральных эрготропных систем для обеспечения ортостаза по избыточному типу, причем в механизме поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза при КОП наблюдались два типа управляющих воздействия. Один из них был связан преимущественно с активацией вазомоторного центра (рост мощности LF),

другой - с одновременной активацией более высоких надсегментарных уровней управления (рост мощности и VLF и LF). Во втором случае активация надсегментарных церебральных эрготропных систем дезорганизует работу сегментарных (HF и LF) гомеостатических барорефлекторных механизмов вазомоторной регуляции (LF), а предложенный Malik (1996) коэффициент LF/HF, анализируемый без учета VLF у больных в ортопробе оказывается малоинформативным.

Активация высших вегетативных центров, отвечающих за метаболизм и энергетический обмен может быть одной из причин развития вегетативного дисбаланса, так как это ведет к подавлению активности нижележащих сегментарных уровней регуляции, что сопровождается снижением вариабельности ритма сердца и уменьшением суммарной мощности спектра в диапазонах HF и LF. Таким образом, результаты динамического исследования спектральных характеристик ВСР позволяют обсуждать роль церебральной эрготропной активации, возможно, причастной к дезорганизации активности сегментарных систем в патогенезе ПМС и ее роль в качестве пускового механизма развития вегетативных пароксизмов.

У больных ПМС, страдающих вегетососудистой дистонией было выявлено повышение общей мощности спектра, обусловленной наличием множества дополнительных волновых пиков во всех диапазонах, что свидетельствовало о напряжении механизмов вегетативной регуляции. При выполнении КОП отмечалось уменьшение количества волновых пиков и снижение их амплитуды в низкочастотных диапазонах (LF) и появление одного выраженного волнового пика в высокочастотном диапазоне (HF). Такая картина изменений спектра ВСР свидетельствовала о резком повышении парасимпатической активности, которая, вероятно, была причиной ортостатической неустойчивости и обморокоподобных состояний.

На основании полученных данных у больных ПМС исследована концепция церебральной регуляции колебательных составляющих ритма

сердца, разработаны критерии оценки характера и уровня нарушения вегетативной регуляции и их динамики в процессе лечения. Предложен новый способ количественной оценки механизмов регуляции вегетативного тонуса, включающий определение статистически значимой разницы амплитуд VLF, LF, HF внутри спектра, а также меры их коррелятивного участия в формировании общей ВСР. Установлены общие закономерности и отличия регуляции вегетативного тонуса в норме и у больных ПМС, а также неоднозначность патогенетических механизмов вегетативной дисрегуляции в различных клинических подгруппах. Исследование ВСР при ортостатической пробе позволило получить существенную дополнительную информацию о состоянии различных звеньев регуляторных механизмов и об общей адаптационной реакции организма, а выделение вариантов изменений спектра повысило их диагностическую значимость.

### Литература

1. Агаджанян Н. А., Радыш И. В., Куцов Г. М. и др., Физиологические особенности женского организма (Адаптация и репродуктивная функция). Учебное пособие. - М.: Из-во РУДН, 1996. - 98 с.
2. Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. - М., 1984.
3. Бала М.Ю., Воронков Б.Н., Дементьева Г.С. Программа АПРОВиТ—ИМ в задаче выявления расстройств гемодинамики у больных инфарктом миокарда и сопутствующей артериальной гипертензией // Математическое моделирование и компьютерные технологии; Тезисы докладов 2-го Всероссийского симпозиума. - Кисловодск: КИЭП, 1998. - с.76.
4. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна. - М.: Медицинское информационное агентство, 1998. - 752 с.
5. Вейн А. М., Артеменко А. Р., Окнин В. Ю., Поморцева И. В. Эффективность грандаксина в коррекции психовегетативных расстройств // Клиническая медицина. - 1999. - № 6. - С. 41-45.
6. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: Медицинское информационное агенство, 1997. - 768 с.
7. Жаркий А. Ф., Вдовин С. В., Вдовина Т. С. и др. // Гипоталамическая регуляция специфических функций организма женщины в норме и патологии. - Волгоград, 1985. - С. 39-49.
8. Ронаи Ш., Орос Ф., Болла К. // Венгер фармакогер - 1975 - Т. 23. - № 4.

9. Рябыкина Г.В., Соболева А.В. // Анализ variability ритма сердца. Кардиология, 1996, 10, с.87-97.
10. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. - М.: Медицинское информационное агентство, 1999. - 592 с.
11. Таришка И., Болла К. // Венгер фармакотер. - 1975. - Т. 23. - № 4.
12. Ткаченко Н. М., Ильина Э. М. Активность вегетативной нервной системы при нормальном менструальном цикле // Акуш. и гин. - 1994. - № 1. - С. 35-37.
13. Хаспекова Н. Б. Регуляция variability ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга: Дисс. ... д.м.н. - М.: ИВНД и НФ РАН. 1996. - 256 с.
14. Appel M.L., Berger R.D., Saul G.P., Smith J.M., Cohen R.J. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? J Am Coll Cardiol 1989;14:1139-1148.
15. Damas-Mora J., Davies L., Taylor W., Jenner F. A. // Brit. J. Psychiat. - 1980. - Vol. 136, N 5. - P. 492-497.
16. Malliani A., Pagani M., Lombardi F., Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Research Advances Series. Circulation 1991;84:482-492.
17. Malliani A. Association of heart rate variability components with physiological regulatory mechanisms. In: Heart Rate Variability. Malic M., Camm A. J. (eds.), Armonk, NY, Futura Publishing Company Inc., 1995 pp. 173-188.
18. Pagani M., Lombardi F., Guzzetti S., Rimoldi O., Furlan R, Pizzinelli P., Sandrone G., Malfatto G., Dell'Orto S., Piccaluga E., Turiel M., Baselli G., Cerutti S., Malliani A. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. Circ Res 1986;59:178-193.